

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Über Phosphor und Phosphorverbindungen
im Blute von Hunden
vor und nach Entfernung der Nebennieren

Thèse

préparée au Laboratoire de chimie-physiologique de
l'Université de Fribourg, sous la direction du Professeur
W. Schuler

et

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

HANS HUBER

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Bâle

Imprimerie Cratander S.A.

1949

Über Phosphor und Phosphorverbindungen
im Blute von Hunden
vor und nach Entfernung der Nebennieren

Thèse

préparée au Laboratoire de chimie-physiologique de
l'Université de Fribourg, sous la direction du Professeur
W. Schuler

et

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

HANS HUBER

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Bâle

Imprimerie Cratander S.A.

1949

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

W. Schuler (Fribourg) à Vannotti

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

Über Phosphor und Phosphorverbindungen
im Blute von Hunden
vor und nach Entfernung der Nebennieren

présentée par Monsieur

Hans Huber

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

pour l'obtention du grade de **Docteur en médecine.**

Lausanne, le 6 novembre 1949

Le Doyen :

Prof. W. Boven.

Einleitung

Geschichtliches:

Brown-Séquard hat im Jahre 1856 als erster die Unentbehrlichkeit der Nebenniere für das Leben der Wirbeltiere durch Exstirpationsversuche bewiesen. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Nebennierenrinde der lebenswichtige Anteil ist, und im Jahre 1930 gelang es den Forschern *Hartmann*, *Swingle* und *Pfiffner*, *Rogoff* und *Stewart*, einen hormonartigen Extrakt aus der Rindensubstanz zu isolieren, der bei experimenteller oder klinischer Nebenniereninsuffizienz lebensverlängernd wirkt. *Reichstein* hat 1937 die endgültige Struktur der Rindenhormone aufgedeckt und bald darnach waren Nebennierenrindenextrakte im Handel erhältlich. Seit 1939 wird auch ein synthetisches Nebennierenrindenhormon in den Handel gebracht (Desoxycorticosteron).

In der Erklärung des Wirkungsmechanismus des Hormons kam die Forschung nicht so rasch voran. Die verwirrende Vielseitigkeit der Hormonwirkung führte zur Annahme, es könnten mehrere qualitativ verschiedene Hormone in der Nebenniere gebildet werden. Dementsprechend waren auch die Erklärungsversuche recht unterschiedlich. Die einen Forscher sahen die Hauptstörung nach Entfernung der Nebennieren im Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel, andere im Kohlehydratstoffwechsel. Über den Angriffspunkt des Hormons bestand lange keine Klarheit.

In letzter Zeit vertritt *Verzàr* in zahlreichen Arbeiten die Ansicht, daß das Nebennierenrindenhormon basale Zellstoffwechselprozesse über den Weg der Veresterung mit Phosphorsäuren beeinflusst. *Verzàr* versucht die vielseitigen Hormonwirkungen auf einen Nenner zu bringen (1944). Adynamie, Blutveränderung, Elektrolytverschiebungen, Resorptionsstörungen von Fett und Zucker, Störungen im Kohlehydratstoffwechsel können nach ihm durch den Ausfall einer einzigen Substanz erklärt werden. Er erklärt die Wirkungen des Nebennierenrindenhormons durch drei miteinander gekoppelte Reaktionen:

Als erste Reaktion des Hormons nennt *Verzàr* die Phosphorylierung der Kohlehydrate beim Auf- und Abbau des Glykogens. Das Hormon wirkt dabei als Beschleunigungsfaktor, also gleichsam als Coferment der Glykogenphosphatase. Beim Wegfall dieses Beschleunigungsfaktors würden die Reaktionen derart verlangsamt, daß eine Adynamie auftrete.

Die zweite Reaktion des Hormons ergebe sich aus der Koppelung des Glykogenaufbaus mit dem Kohlehydratstoffwechsel. Jeder Aufbau von Glykogen gehe mit Kaliumbindung, jeder Abbau mit der Abgabe von Kalium einher. Die Glykogenbildung ist mit Kaliumbindung im Gewebe gekoppelt. Bei Nebenniereninsuffizienz ergebe sich daher infolge mangelnden Glykogenaufbaues ein Freiwerden von Kalium, was sich im Anstieg des Blutkaliums äußere. Kalium werde im Innern der Zellen nicht mehr gebunden.

Als dritte Reaktion erklärt Verzar die Beteiligung des Hormons am Natrium und Wasserstoffwechsel wie folgt: Normalerweise diffundieren aus den Kapillaren Kristalloide, zum Beispiel Zucker, in die Zellen, wo sie zu Kolloiden, zum Beispiel Glykogen, aufgebaut werden. Glykogen ist osmotisch unwirksam, Zucker dagegen osmotisch aktiv. Bleibt nun beim Fehlen des Rindenhormons die Glykogensynthese in den Zellen aus, so bleibt die osmotische Wirksamkeit des Zuckers bestehen. Der Zucker zieht Wasser an, das Blut wird eingedickt. Zum Ausgleich wandert NaCl in die interzellulären Räume ab und wird durch die Nieren vermehrt ausgeschieden.

Problemstellung der eigenen Untersuchungen:

In den neueren Theorien über die Wirkung des Nebennierenrindenhormons wird immer wieder auf die Wichtigkeit der Phosphorylierungen hingewiesen. Es schien in diesem Zusammenhang interessant, das Verhalten des Phosphors und besonders der Phosphorsäureester im Blut vor und nach Entfernung der Nebennieren zu prüfen. Wichtige Aufschlüsse ließen sich besonders aus dem Verhalten der Phosphorsäureester erwarten, die bei den Phosphorylierungen eine ebenso wichtige Rolle spielen wie der anorganische Phosphor bei der Phosphorolyse des Glykogens. Neben dem säurelöslichen Phosphor wurde auch der Eiweiß- und Lipoid-P im Blute untersucht.

Die Befunde früherer Untersuchungen über den Phosphorgehalt des Blutes in der Nebenniereninsuffizienz sind sehr mannigfaltig und zum Teil widersprechend. So wurde eine *Zunahme* des anorganischen Phosphors nach Adrenalectomie beobachtet von Britton (1952), Britton und Silvette (1952), Harrop-Soffer-Elsworth-Trescher (1953), K. Lang (1951), Lucas (1926), Magary-Kossa (1942), A. D. Marenzi (1958) bei Hunden, von Helve (1940) bei Ratten, von Ohguri (1951) bei Kaninchen, von Strand-Allcroft-Anderson (1954) beim Schaf. *Keine nennenswerte Veränderung* des anorganischen Phosphors nach Entfernung der Nebenniere finden: Baumann und Kurland (1927), E. Heckmann (Diss. 1957), Lucke und Heckmann (1958) bei Hunden, Maranon und Collazo bei Addisonkranken. Über weitere Phosphorsäurefraktionen im Blut finden sich in der Literatur nur Angaben bei Helve (1940) und von Kurland (1927), die bei nebennierenlosen Tieren keine Veränderung des gesamtsäurelöslichen P finden.

Versuche

Für die Versuche standen 4 Hunde verschiedener Rasse und Größe und verschiedenen Alters zur Verfügung. Es waren Bastarde.

- I. «Max», ca. 4 Monate.
- II. «Bucci», ca. 1½ Jahre.
- III. «Prinz», ca. 1 Jahr.
- IV. «Cibo», ca. 2 Jahre.

In einer ersten Versuchsreihe wurde das Blut jedes der Versuchstiere im Normalzustand untersucht, in einer zweiten nach Entfernung einer, und in einer dritten nach Entfernung beider Nebennieren. Die Nebennierenexstirpation der Hunde erfolgte in zwei Etappen. Der Zeitintervall zwischen Entfernung der einen und der Exstirpation der zweiten betrug 1 bis mehrere Wochen, je nach dem Zustand des Tieres.

(Herrn Prof. L. Laszt möchte ich für seine Freundlichkeit, bei der Ausführung der Operationen zu helfen, meinen besten Dank zum Ausdruck bringen.)
Bestimmt wurden folgende P-Werte (vgl. method. Angaben und Anhang):

1. Gesamtphosphor (direkt bestimmt)
2. Gesamtlöslicher Phosphor (direkt bestimmt)
3. Anorganischer Phosphor (direkt bestimmt)
4. Lipoidphosphor (direkt bestimmt)
5. Gesamtester-Phosphor (gesamtlösl. P minus anorganischer P)
6. Eiweiß + Lipoid-Phosphor (Gesamt-P minus gesamtl. P)
7. Eiweiß-Phosphor (Gesamt-P minus gesamtl. P minus Lipoid-P)
8. Pyrophosphat-Phosphor (7Minutenhydrolysewert minus anorg. P)
9. Hexosephosphat-Phosphor (3Stundenhydrolysewert minus 7Minutenhydrolysewert)
10. Glycerophosphat-Phosphor (gesamtl. P minus 3Stundenhydrolysewert).

Die P-Werte in mg% des Gesamtblutes sind von der Blutverdünnung abhängig. Da in der Nebenniereninsuffizienz eine starke Bluteindickung erfolgt, erscheinen die prozentualen P-Werte dadurch erhöht. Um die Fehlerquelle der Bluteindickung, deren Maß der Hämatokrit ist, zu beseitigen, wurden die durch verschiedene Bluteindickung bedingten Veränderungen der prozentualen P-Werte auf den normalen Grundhämatokritwert des Versuchstieres umgerechnet und somit auf konstante Blutverdünnung. Die Umrechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\frac{\text{mg\% P} \times \text{Normalhämatokrit des Tieres}}{\text{Hämatokritwert des analysierten Blutes}} = \text{korr. P-Wert}$$

Für die Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse wurden die durch Umrechnung erhaltenen korr. P-Werte verwendet. Für die Kurven wur-

den für die Zeit vor und nach der ersten Operation die Mittelwerte berechnet, um sie zu vereinfachen. Für die Untersuchungen nach Entfernung beider Nebennieren aber wurden die Einzelergebnisse in die Kurven aufgenommen, um die Veränderungen bei Zufuhr oder Weglassung des Hormons festzuhalten.

Beschreibung der Versuche:

I. Versuche mit «Max»

Analysen vor den Operationen:

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Hydrolysen					H ⁺ krit
				7'	30'	60'	120'	180'	
10. 8.	6,2	—	—	8,2	9,5	9,4	10,4	—	30,1
14. 8.	5,8	—	25	7,6	9,4	9,4	10,4	—	—
17. 8.	—	—	24,9	8,5	9,9	9,9	10,5	—	26,2
19. 8.	6,4	—	28,2	8	9,5	—	10,7	—	27,2
20. 8.	5,6	50	—	—	—	—	—	—	—
Mittel	6	50	26	8,1	9,5	9,5	10,4	—	27,8

Analysen nach Entfernung der rechten Nebenniere (20. 8.):

26. 8.	4,9	51,5	24,8	5,7	7,4	7,4	8,5	—	30,7
29. 8.	5,2	47	25,5	6	7,8	7,8	8,9	—	27,5
2. 9.	5,1	55	25,8	7,4	8,5	8,8	—	10,5	28
25. 9.	4,8	58	24,2	6,2	7,5	7,9	8,6	9,5	28
29. 9.	4,6	—	—	6,5	7,6	7,9	8,5	—	28,2
Mittel	4,9	52,4	24,6	6,5	7,8	7,9	8,6	9,9	28,3

Analysen nach Entfernung der zweiten Nebenniere (30. 9.):

3. 10.	5,5	58,5	16,1	6	7	7,5	8,2	9,1	25,6
6. 10.	5,1	45,1	22,8	6,7	8,5	9,1	9,5	10,5	37,1
7. 10.	5,1	42,5	28,6	7,4	9,5	—	10,6	11,7	36
10. 10.	5,1	—	24,5	6,9	8,8	9,5	11,5	12,1	—
14. 10.	4,5	40,5	20	5,4	6,9	7,1	7,6	8,6	25,7
17. 10.	4,7	42,5	19,2	6,5	6,9	7,5	7,6	8,6	25
20. 10.	7,0	54,5	28	8,9	9,9	10,1	11,5	12,5	35,5

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Hydrolysen					H'krit
				7'	30'	60'	120'	180'	
22. 10.	7,0	—	21	8,4	9,8	—	10,7	11,4	40
2. 11.	5,9	33,5	20	7,7	8,5	9,1	9,9	10,6	25

Versuchswerte, auf den mittlern Hämatokritwert (27,8) umgerechnet
(Korrigierte P-Werte):

Analysen vor den Operationen:

Mittel	6,0	50,0	26	8,1	9,5	9,5	9,5	10,4	—
--------	-----	------	----	-----	-----	-----	-----	------	---

Analysen nach Entfernung der rechten Nebenniere:

Mittel	4,8	51,5	24,1	6,2	7,6	7,8	8,5	9,8	
--------	-----	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	--

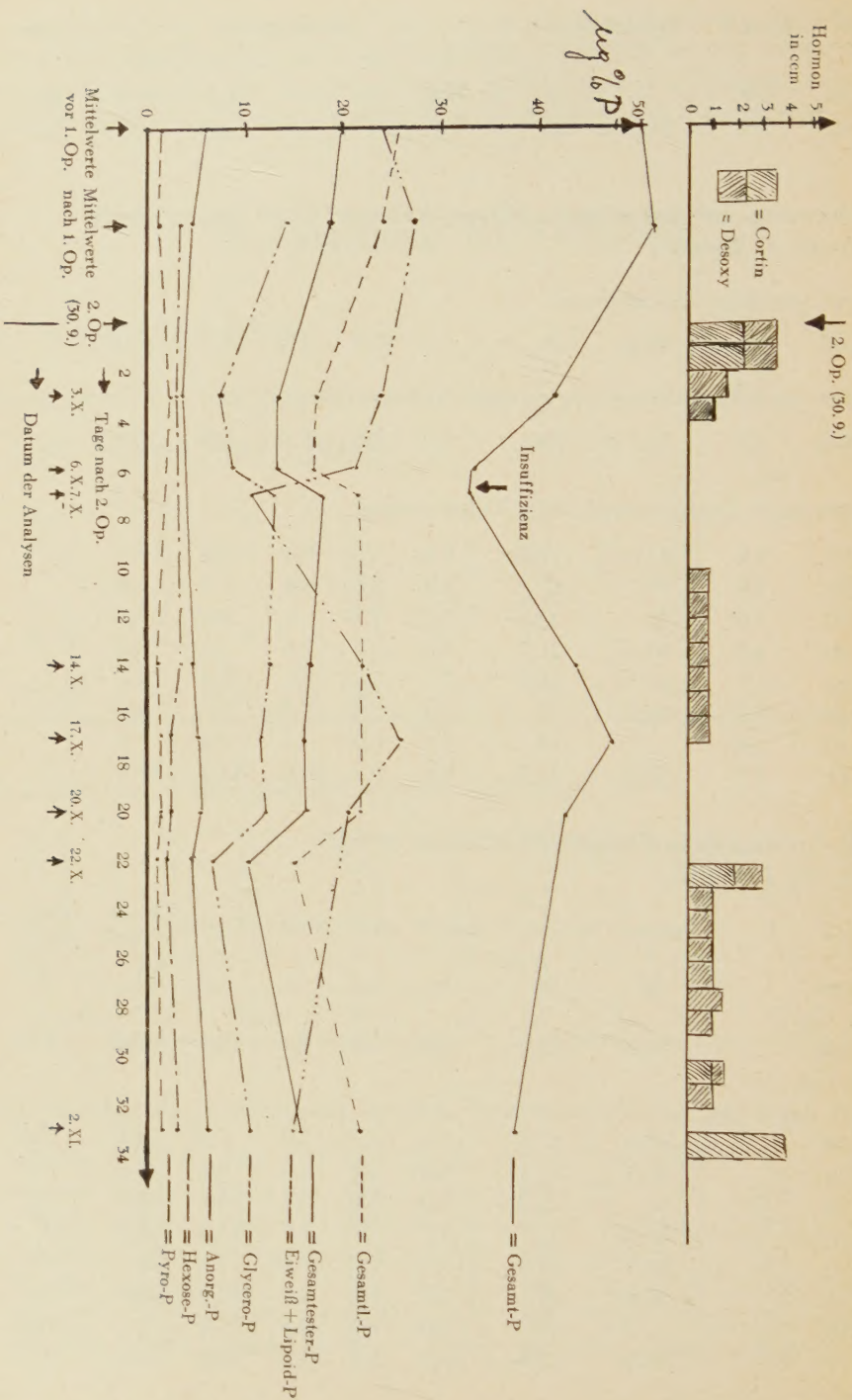
Analysen nach Entfernung beider Nebennieren:

3. 10.	3,8	41,6	17,5	6,6	7,6	8,1	8,8	9,8	
6. 10.	3,8	33,5	17,1	4,9	6,4	6,8	7,5	7,8	
7. 10.	3,9	35	22,2	5,75	7,2	—	8,2	9,1	
14. 10.	4,7	43,6	21,7	5,8	7,4	7,6	8,2	9,5	
17. 10.	5,3	47,3	21,3	7	7,8	8,1	8,4	9,4	
20. 10.	5,5	42,8	22	7,1	7,8	7,9	9,0	9,6	
22. 10.	4,9	—	15	5,8	6,9	—	7,4	7,9	
2. 11.	6,5	37,3	22,3	8,6	9,4	10,2	11,2	11,9	

Tabelle der einzelnen Phosphorfractionen in mg%
(Korrigierte P-Werte):

Datum	Gesamt-P	Gesamtl. P	Anorg. P	Pyro	Hexose	Glycero	Eiweiß + Lip-P	Gesamt- ester-P
Mittel	50	26	6	2,1	—	—	24	20
v. 1. Op.								
Mittel	51,5	24,1	4,8	1,4	3,5	14,5	27,4	19,2
n. 1. Op.								
Nach der 2. Op.								
3. 10.	41,6	17,5	3,8	2,75	3,2	7,65	24,1	13,6
6. 10.	33,5	17,1	3,8	1,1	2,9	9,2	21,4	13,5
7. 10.	35	22,2	3,9	1,8	3,3	13,1	10,8	18,2
14. 10.	43,6	21,7	4,7	1,1	3,5	12,4	21,9	17
17. 10.	47,3	21,3	5,3	1,7	2,45	11,8	26	16
20. 10.	42,8	22	5,5	1,6	2,5	12,3	20,8	16,5
22. 10.	—	15	4,9	1,0	2,1	7,0	—	10,1
2. 11.	37,3	22,3	6,5	2,1	3,2	10,4	15,0	15,7

«Max»: Graphische Darstellung der P-Fractionen (Korrigierte P-Werte)



II. Versuche mit «Bucci»

Analysen vor den Operationen:

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Hydrolysen					H ⁺ krit
				7'	30'	60'	120'	180'	
5. 8.	4,2	—	—	5,5	—	6,5	—	—	—
7. 8.	3,2	—	—	3,9	6	6	6,6	—	29,5
Mittel	3,76	—	—	4,7	6	6,2	6,6	—	29,5

Analysen nach Entfernung der rechten Nebenniere (11. 8.):

31. 8.	3,5	45	16,9	4,9	6,5	6,9	7,3	—	32,8
3. 9.	3,2	37	19,7	4,5	5,8	6,4	6,9	—	30,9
2. 10.	3,5	30	16,7	4	5	5,5	6,1	6,6	28,6
12. 10.	2,8	52	25,4	5,5	5,9	6,7	7,2	7,6	34,7
Mittel	3,44	41	19,7	4,7	5,8	6,4	6,8	7,1	31,7

Analysen nach Entfernung der 2. Nebenniere (15. 10.):

23. 10.	3,8	31	18,5	4,2	5,1	5,4	6,4	7,3	34,6
26. 10.	4,7	38	19,5	5,9	6,3	7,1	7,7	8,1	30,6
30. 10.	4,1	45,3	21	4,9	6,2	6,8	7,6	8,2	36,7
3. 11.	8,1	30	20,2	9,5	10,3	10,9	11,8	12,4	39

Versuchswerte, auf den normalen mittlern Hämatokriten (29., 5.) umgerechnet (Korrigierte P-Werte):

Analysen vor den Operationen:

Mittel	3,8	—	—	4,7	6	6,2	6,6		
--------	-----	---	---	-----	---	-----	-----	--	--

Analysen nach Operationen der rechten Nebenniere:

Mittel- werte	3,2	38,2	18,3	4,4	5,4	5,9	6,4	6,6	
------------------	-----	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	--

Analysen nach Operation beider Nebennieren:

23. 10.	3,3	26,4	15,8	3,6	4,3	4,6	5,5	6,2	
26. 10.	4,5	36,5	19	5,8	6,1	6,8	7,4	7,8	
30. 10.	3,3	34,7	16,9	3,9	5	5,5	6,1	6,6	
3. 11.	6,1	22,6	15,1	7,1	7,8	8,2	8,9	9,4	

«Bucci»: Graphische Darstellung der P-Fractionen (Korrigierte Werte)

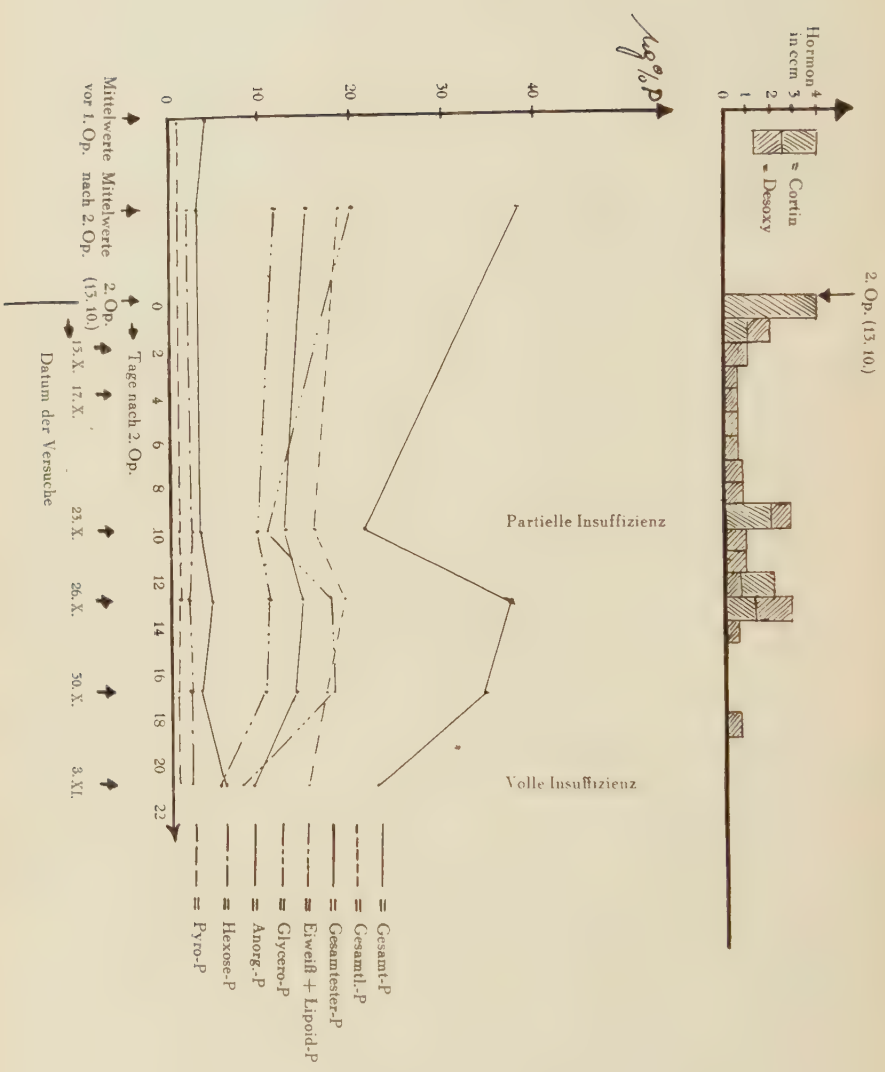


Tabelle der einzelnen Phosphorfractionen

(Korrigierte Werte):

Datum	Gesamt	Gesamtl.	Anorg.	Pyro	Hexose	Glycero	Eiweiß + Lipoid-P	Gesamt- ester-P
Mittel vor 1. Op.	—	—	3,76	0,9	—	—	—	—
Mittel n. 1. Op.	38,2	18,3	3,2	1,2	2,2	11,7	19,9	15,1
Nach der 2. Op.								
23. 10.	26,4	15,8	3,3	0,3	2,6	9,6	10,6	12,5
26. 10.	36,5	19	4,5	1,3	2	11,2	17,5	14,5
30. 10.	34,7	16,9	3,3	0,7	2,6	10,3	17,8	13,6
3. 11.	22,6	15,1	6,1	1	2,2	5,7	7,55	8,95

III. Versuche mit «Prinz»

Analysen nach Entfernung der rechten Nebenniere:

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Hydrolysen					H'krit	Lipoid-P
				7'	30'	60'	120'	180'		
30. 3.	2,1	—	—	3,2	4,3	4,7	5,5	5,9	35,6	
3. 4.	2,1	34	16,6	3,3	4,6	5,0	5,7	6,3	36	
5. 4.	2,1	33	15,1	—	—	—	—	—	—	
Mittel	2,1	33,5	15,9	3,3	4,4	4,8	5,6	6,1	35,8	

Analysen nach Entfernung der linken (2.) Nebenniere

(Blutentnahme nach dem plötzlich erfolgten Tode):

19. 4.	6,5	60	30,2	7,8	9,6	10,8	12,1	13,1	45,6	22,2
--------	-----	----	------	-----	-----	------	------	------	------	------

Versuchswerte auf den normalen Hämatokrit (35,8) umgerechnet
(Korrigierte Werte):

Analysen nach 1. Op.:

Mittel	2,1	33,5	15,9	3,3	4,4	4,8	5,6	6,1		
--------	-----	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	--	--

Analysen nach 2. Op.:

(Blutentnahme nach dem Tod):

19. 4.	5,1	47,4	23,7	6,2	7,6	8,5	9,5	10,3		17,5
--------	-----	------	------	-----	-----	-----	-----	------	--	------

Tabelle der einzelnen Phosphorfractionen (Korrigierte Werte):

Mittelwerte nach 1. Op.:

Anorg. P	Gesamt-P	Gesamt-P	Pyro-P	Hexo-P	Glycero-P	Eiweiß + Lipoid-P	Gesamt- ester-P
2,1	33,5	15,9	1,1	2,9	9,7	17,6	13,7

Mittelwerte nach 2. Op.:

(nach dem plötzlichen Tod des Versuchstieres):

						Eiweiß-P	Lipoid-P	
5,1	47,4	23,7	1,1	4,1	13,4	6,2	17,5	18,6
						23,7		

IV. Versuche mit «Cibo»

Analysen vor den Op.:

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamt-P	Hydrolysen					H'krit	Lipoid-P
				7'	30'	60'	120'	180'		
22. 3.	1,9	—	—	2,4	3,6	3,9	4,9	5,6	35	
24. 5.	2,6	—	—	3	4,6	5	5,5	6,5	35	
26. 3.	2,3	39	20,6	3,2	4,3	5,2	5,7	6,4	35	
Mittel	2,3	39	20,6	3,2	4,1	4,7	5,4	6,1	35	

Analysen nach 1. Op.:

8. 4.	1,8	—	17,5	2,5	3,7	4	4,5	5,2	34,5	
10. 4.	2,1	32	11,6	2,9	4,2	4,6	5,2	5,6	31,1	
14. 4.	2,2	59	32,2	2,9	4,2	4,8	5,7	6,2	35,8	14
Mittel	2	45,5	17,4	2,8	4	4,4	5,1	5,6	35,1	14

Analysen nach 2. Op.:

24. 4.	2,1	51,5	19,5	2,7	3,8	4,2	4,8	5,1	31,1	12,2
28. 4.	4,2	47	25,5	5,4	6,4	6,8	7,6	8,2	36,2	8,7
29. 4.	4,1	61	28,5	5,2	6,2	7,5	7,7	8,4	37	11,5
30. 4.	4,3	51,5	22,9	5,1	5,7	6,5	6,9	7,6	36,7	13,7
1. 5.	6,2	48	26,1	7	8,1	9,3	9,7	10,1	33,3	9,9
7. 5.	3,2	34	19,2	3,9	4,5	4,8	5,2	5,5		9,7
14. 5.	4,5	50	27,7	5,3	6,8	7,5	8,2	9	33,5	10,9

Versuchswerte auf den mittlern Hämatokrit (55) umgerechnet
(Korrigierte P-Werte):

	Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Hydrolysen					H'krit	Lipoid-P
					7'	30'	60'	120'	180'		
Mittel vor 1. Op.	2,5	39	20,6	5,2	4,1	4,7	5,4	6,1	—	—	—
Mittel nach 1. Op.	2,1	48	18,4	2,9	4,2	4,6	5,4	5,9			14,8

Analysen nach 2. Op.:

24. 4.	2,4	58	21,7	5	4,3	4,7	5,4	5,8			13,75
28. 4.	4,1	45,4	24,6	5,3	6,2	6,6	7,3	7,9			8,4
29. 4.	3,9	57,8	26,6	4,9	5,8	7,1	7,3	7,9			10,8
30. 4.	4,1	49	21,8	4,8	5,4	6	6,6	7,2			13
1. 5.	6,5	50,5	27,4	7,4	8,5	9,8	10,2	10,7			10,4
14. 5.	4,7	52,3	29	5,5	7,1	7,8	8,5	9,4			11,4

Tabelle der einzelnen P-Fractionen
(Korrigierte Werte):

Mittelwerte vor der 1. Op.:

Datum	Anorg. P	Gesamt-P	Gesamtl. P	Pyro-P	Hexo-P	Glycero-P	Eiweiß + Lipoid-P	Gesamt- ester-P
	2,3	39	20,6	0,96	2,9	14,5	18,4	18,5

Mittelwerte nach 1. Op.:

	2,1	48	18,4	0,85	5	12,5	Eiweiß 14,75	Lipoid-P 14,8	16,5
--	-----	----	------	------	---	------	-----------------	------------------	------

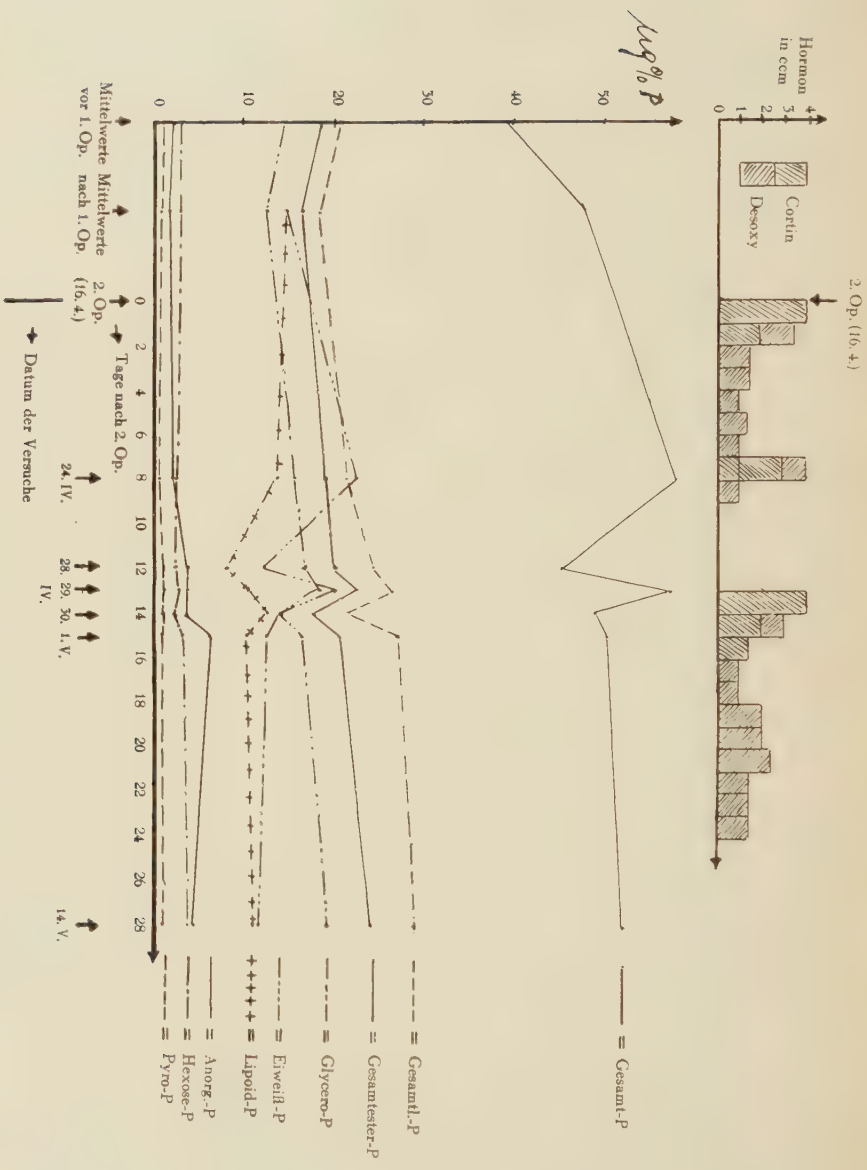
Analysenwerte nach 2. Op.:

24. 4.	2,4	58	21,7	0,6	2,8	15,9	22,5	13,75	19,5
28. 4.	4,1	45,4	24,6	1,2	2,6	16,7	12,4	8,4	20,5
29. 4.	3,9	57,8	26,6	1	5	18,7	20,4	10,8	22,7
30. 4.	4,1	49	21,8	0,7	2,4	14,5	14,2	15	17,7
1. 5.	6,5	50,5	27,4	0,8	5,4	16,7	12,7	10,4	20,9
14. 5.	4,7	52,3	29	0,8	5,9	19,6	11,9	11,4	24,5

Zusammenfassung der Ergebnisse für die einzelnen Hunde:

Um die Veränderung der prozentualen P-Werte in der Insuffizienz sowohl als auch nach hormonal wiedererlangter Kompensation besser überblicken zu können, wird zunächst für die einzelnen Hunde aus den Werten der Insuffizienz und aus den Werten nach mehr tägiger Hormonzufuhr das Mittel gezogen.

«Cibo»: Graphische Darstellung der P-Fraktionen (Korrigierte Werte)



Im weitem wird versucht, für alle Hunde gemeinsam eine Mittelwertskurve der Insuffizienz- und der Kompensationswerte herzustellen. Für diese Kurve werden die Werte des Hundes «Prinz» nicht berücksichtigt, da nur einzelne Werte zur Verfügung standen und die Blutanalyse in der Insuffizienz erst nach bereits erfolgtem Tod durchgeführt werden konnte.

I. Mittelwerte für den Hund «Max»

(Korrigierte P-Werte):

Mittel vor 1. Op.:

Datum	Anorg.	Gesamt	Gesamtl.	Pyro-P	Hexo-P	Glycero-P	Eiweiß + Lipoid-P	Gesamt- ester-P
	6	50	26	2,1	—	—	24	20

Mittel nach 1. Op.:

4,8	51,5	24,1	1,4	3,5	14,5	27,4	19,2
-----	------	------	-----	-----	------	------	------

Untersuchungswerte in der Insuffizienz:

7. 10.	5,9	33	22,2	1,8	3,5	15,1	10,8	18,2
22. 10.	4,9	—	15	1	2,1	7	—	10,1
Mittel	4,4	33	18,6	1,4	2,7	10,0	10,8	14,1

Untersuchungswerte nach erfolgter Kompensation:

17. 10.	5,5	47,5	21,5	1,7	2,45	11,8	26	16
2. 11.	6,5	37,5	22,3	2,1	3,2	10,4	15	15,7
Mittel	5,9	42,5	21,8	1,9	2,8	11,1	20,5	15,8

Zusammenfassung:

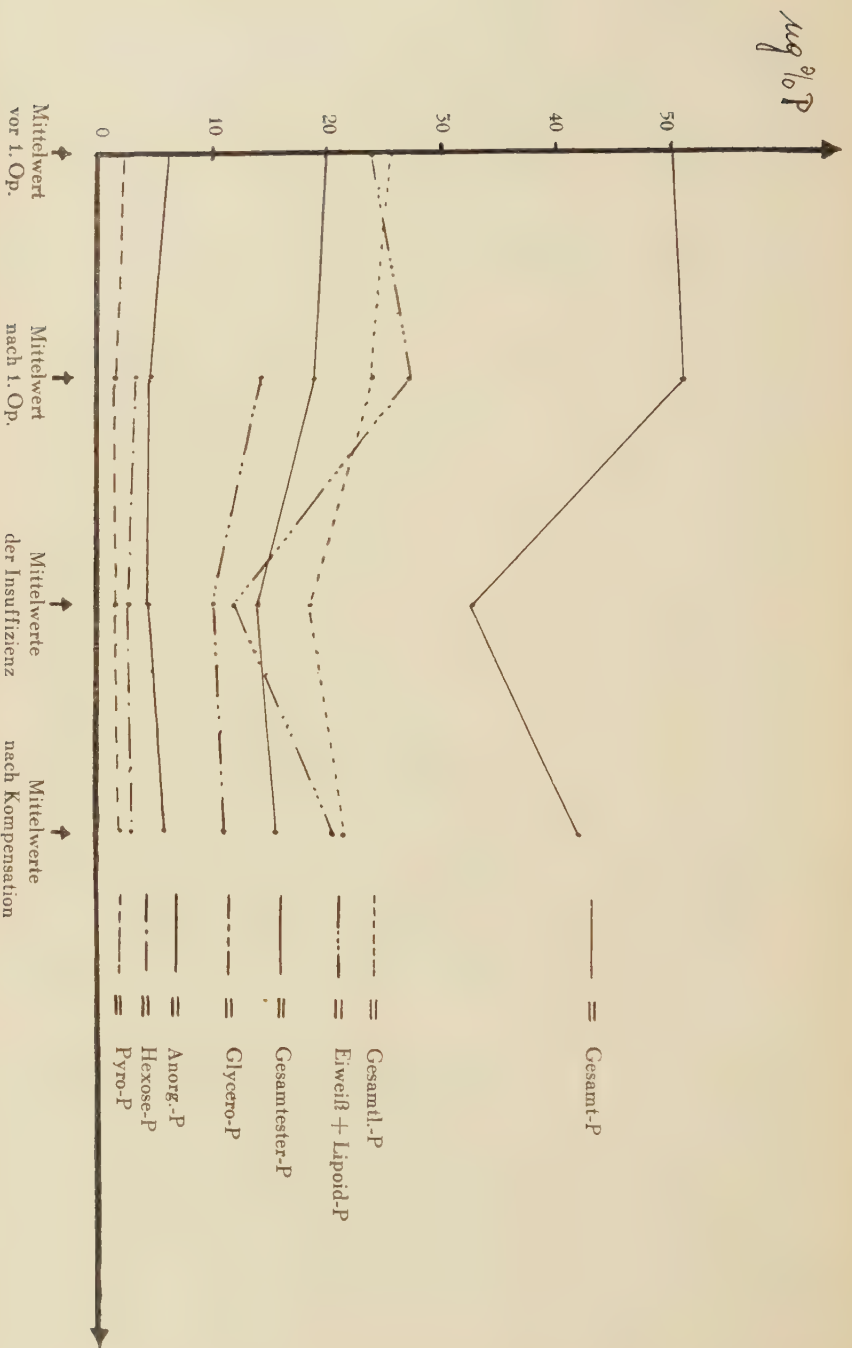
Nach der 1. Operation: Es sind nur geringgradige Veränderungen festzustellen. Die Abnahme des anorganischen P und der Anstieg des Eiweiß- und Lipoid-P sind geringgradig.

In der Insuffizienz: Starker Abfall des Gesamt-P, und zwar hauptsächlich auf Kosten des Eiweiß- und Lipoid-P. Geringe Abnahme des Gesamttester-P.

Nach der Kompensation durch Percorten (Ciba): Starker Anstieg des Gesamt-P, und zwar besonders des Eiweiß- und Lipoid-P. Die Werte bleiben aber etwas unter den Werten vor der ersten Operation. Leichter Anstieg des Gesamttester-P und des anorganischen P.

«Max»: Mittelwertkurven der einzelnen P-Fractionen (Korrigierte Werte)

Vor der I. Op., nach der I. Op., in der Insuffizienz und nach Kompensation durch Percorten



II. Mittelwerte für den Hund «Bucci»

(Korrigierte Werte):

Mittel vor 1. Op.:

Anorg. P	Gesamt	Gesamtl.	Pyro-P	Hexo-P	Glycero-P	Eiweiß + Lipoid-P	Gesamt- ester-P
3,8	—	—	0,9	—	—	—	—

Mittel nach 1. Op.:

3,2	38,2	18,5	1,2	2,2	11,7	19,9	15,1
-----	------	------	-----	-----	------	------	------

Werte der Insuffizienz (5. 11.):

6,1	22,6	15,1	1	2,2	5,7	7,55	8,95
-----	------	------	---	-----	-----	------	------

Werte nach erfolgter Kompensation (26. 10.):

4,5	36,5	19	1,5	2	11,2	17,5	14,5
-----	------	----	-----	---	------	------	------

Zusammenfassung:

Nach der 1. Operation: Keine nennenswerte Veränderung der P-Werte.

In der Insuffizienz: Sehr starke Abnahme des Gesamt-P, sowohl auf Kosten des Eiweiß- und Lipoid-P als auch auf Kosten des Gesamt-ester-P. Starke Abnahme des Glycerophosphat-P. Leichter Anstieg des anorganischen Phosphors. Hexose-P und Pyrophosphat-P praktisch konstant.

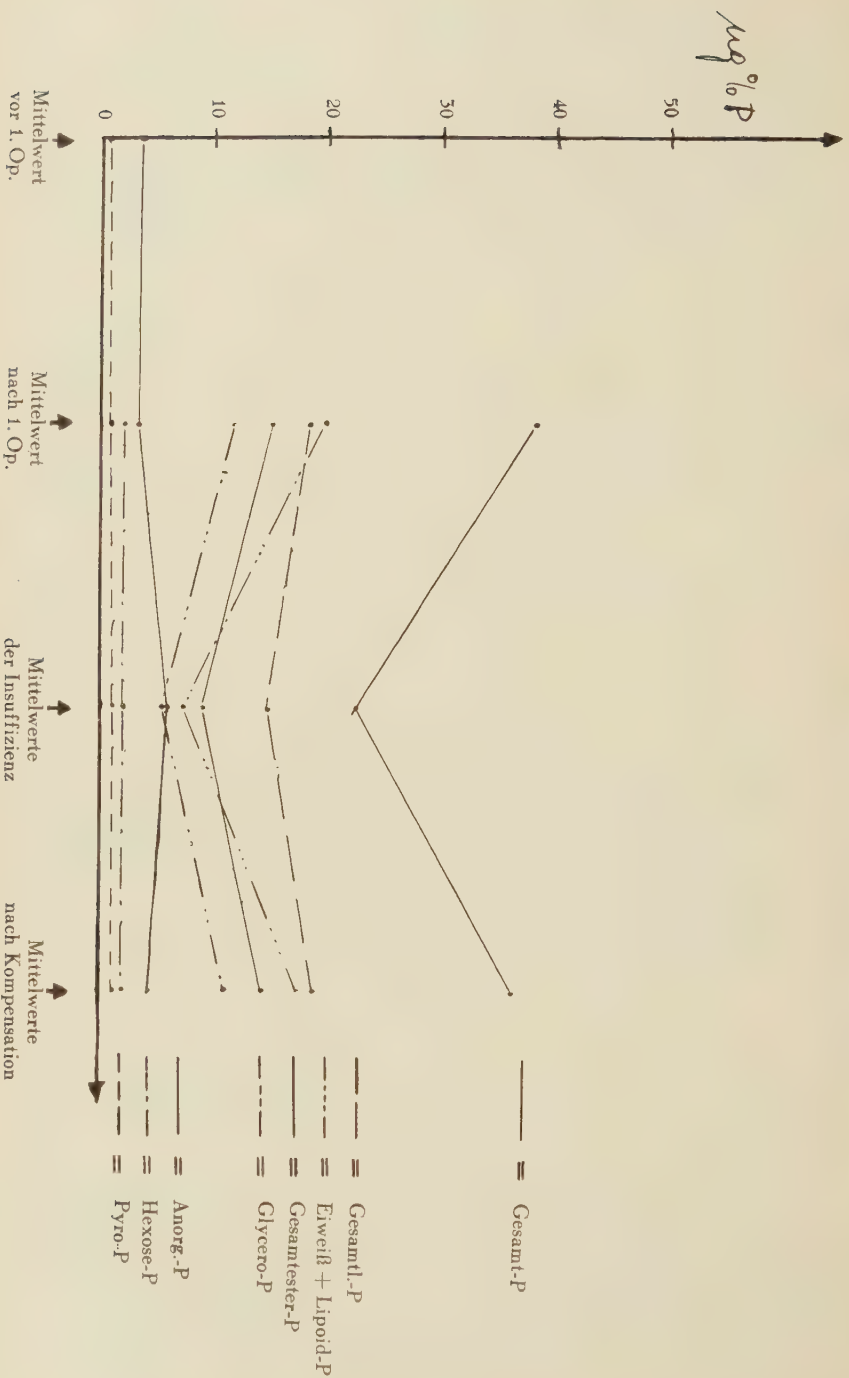
Nach der Kompensation durch Percorten (Ciba). Normalisierung der einzelnen P-Fractionen auf Werte wie vor der Insuffizienz.

III. Hund «Prinz»

Die gewonnenen Werte können den Werten der übrigen Hunde nicht gleichgesetzt werden, da das Blut nicht in der Insuffizienz, sondern erst nach dem plötzlich erfolgten Tode entnommen werden konnte. Im Vergleich zu den Werten vor den Operationen und nach Entfernung einer Nebenniere zeigen die postmortal gewonnenen Resultate eine starke Zunahme aller P-Fractionen, mit Ausnahme des Pyrophosphat-P, dessen Werte annähernd konstant bleiben.

«Bucci»: Mittelwertskurven der einzelnen P-Fraktionen (Korrigierte Werte)

Vor der 1. Op., nach der 1. Op., in der Insuffizienz und nach Kompensation durch Percorten



IV. Mittelwerte für den Hund «Cibo»

(Korrigierte Werte):

Mittel vor 1. Op.:

Datum	Anorg.	Gesamt	Gesamtl.	Pyro	Hexose	Glycero	Eiweiß + Lipoid-P		Gesamt- ester-P
	2,3	39	20,6	0,96	2,9	14,5	18,4		18,5

Mittel nach 1. Op.:

2,1	48	18,4	0,85	3	12,5	14,75	14,8	16,3
29,5								

Werte in der Insuffizienz:

28. 4.	4,1	45,4	24,6	1,2	2,6	16,7	12,4	8,4	20,5
14. 5.	4,7	52,2	29	0,8	3,9	19,6	11,9	11,4	24,3
Mittel	4,4	48,8	26,8	1	3,2	18,1	12,1	9,9	22,4
22									

Werte nach erfolgter Kompensation:

24. 4.	2,4	58	21,7	0,6	2,8	15,9	22,5	13,75	19,5
1. 5.	6,5	50,5	27,4	0,8	3,4	16,7	12,7	10,4	20,9
Mittel	4,4	54,2	24,55	0,7	3,1	16,3	17,6	12,1	20,1
29,7									

Zusammenfassung:

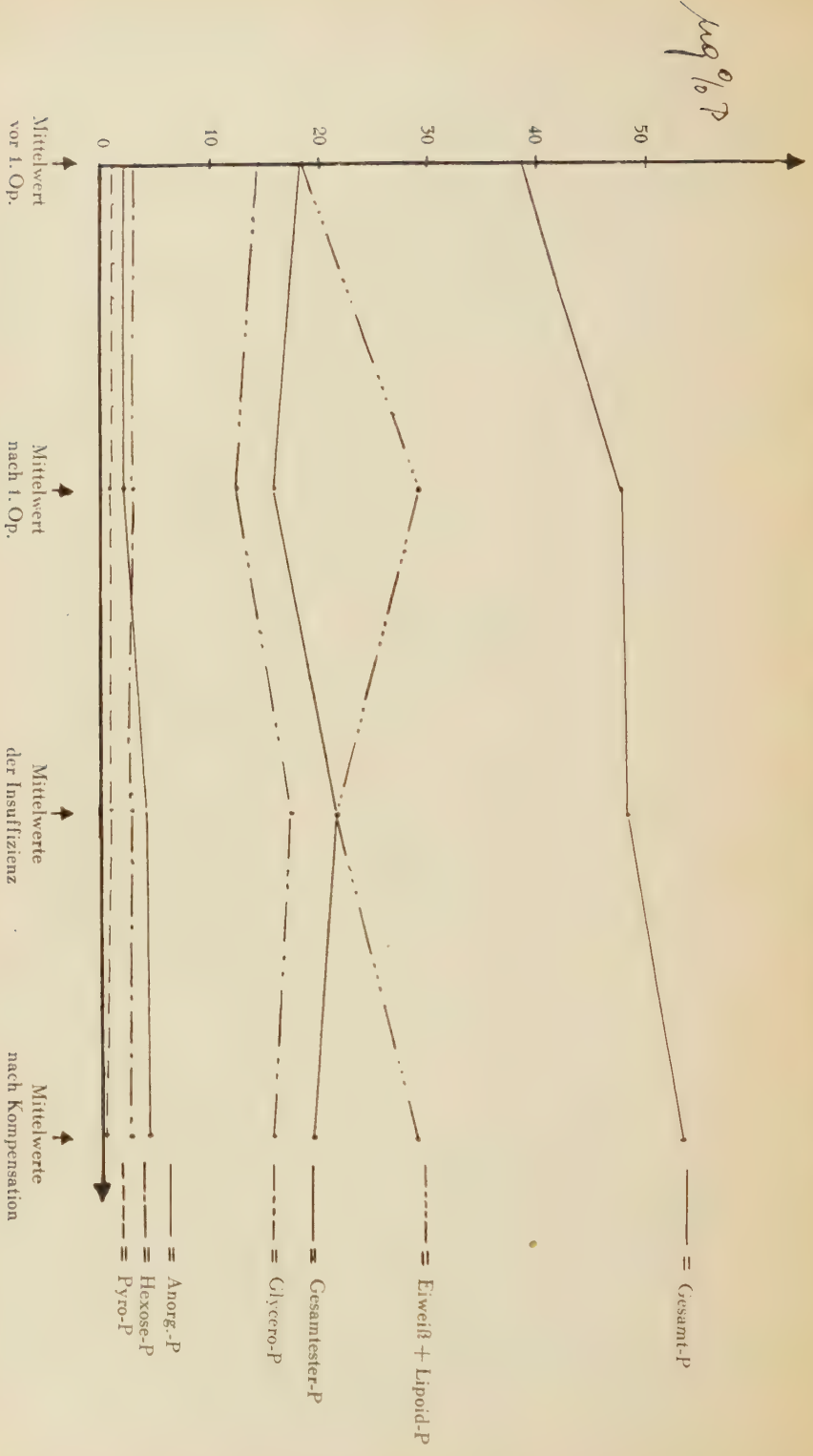
Nach der 1. Operation: Anstieg des Gesamt-P, des Eiweiß- und Lipoid-P. Übrige P-Werte annähernd konstant.

In der Insuffizienz: Gesamt-P konstant. Anstieg des anorganischen P. Anstieg des gesamtl. Phosphors und des Gesamtsterphosphors. Eiweiß- und Lipoid-P zeigen starken Abfall.

Nach Kompensation durch Percorten (Ciba): Gesamt-P steigt weiter an. Eiweiß- und Lipoid-P steigt wieder auf Werte wie vor der Insuffizienz an. Die übrigen Werte (Ester, anorg. P) bleiben konstant.

«Cibo»: Mittelwertskurven der einzelnen P-Faktionen (Korrigierte Werte)

Vor der 1. Op., nach der 1. Op., in der Insuffizienz und nach Kompensation durch Percorten



Mittelwertskurve für drei Hunde («Max», «Bucci», «Cibo»)

(Korrigierte Werte):

Aus den Mittelwerten der einzelnen Hunde vor der ersten Operation, nach der ersten Operation, in der Insuffizienz und nach mehrtägiger Hormonzufuhr wurden die Mittelwerte für alle drei Hunde bestimmt und ergaben:

Mittel vor der ersten Operation:

	Anorg.	Gesamt.	Pyro	Hexo	Glycero	Eiweiß + Lipoid	Gesamttester-P
«Max»	6	50	2,1	—	—	24	20
«Bucci»	3,8	—	0,9	—	—	—	—
«Cibo»	2,3	39	0,96	2,9	14,5	18,4	18,3
Mittel	4	44,5	1,32	2,9	14,5	21,2	19,1

Mittel nach 1. Op.:

«Max»	4,8	51,5	1,4	3,5	14,3	27,4	19,2
«Bucci»	3,2	38,2	1,2	2,2	11,7	19,9	15,1
«Cibo»	2,1	48	0,85	3	12,5	29,55	16,3
Mittel	3,4	45,9	1,15	2,9	12,8	25,6	16,8

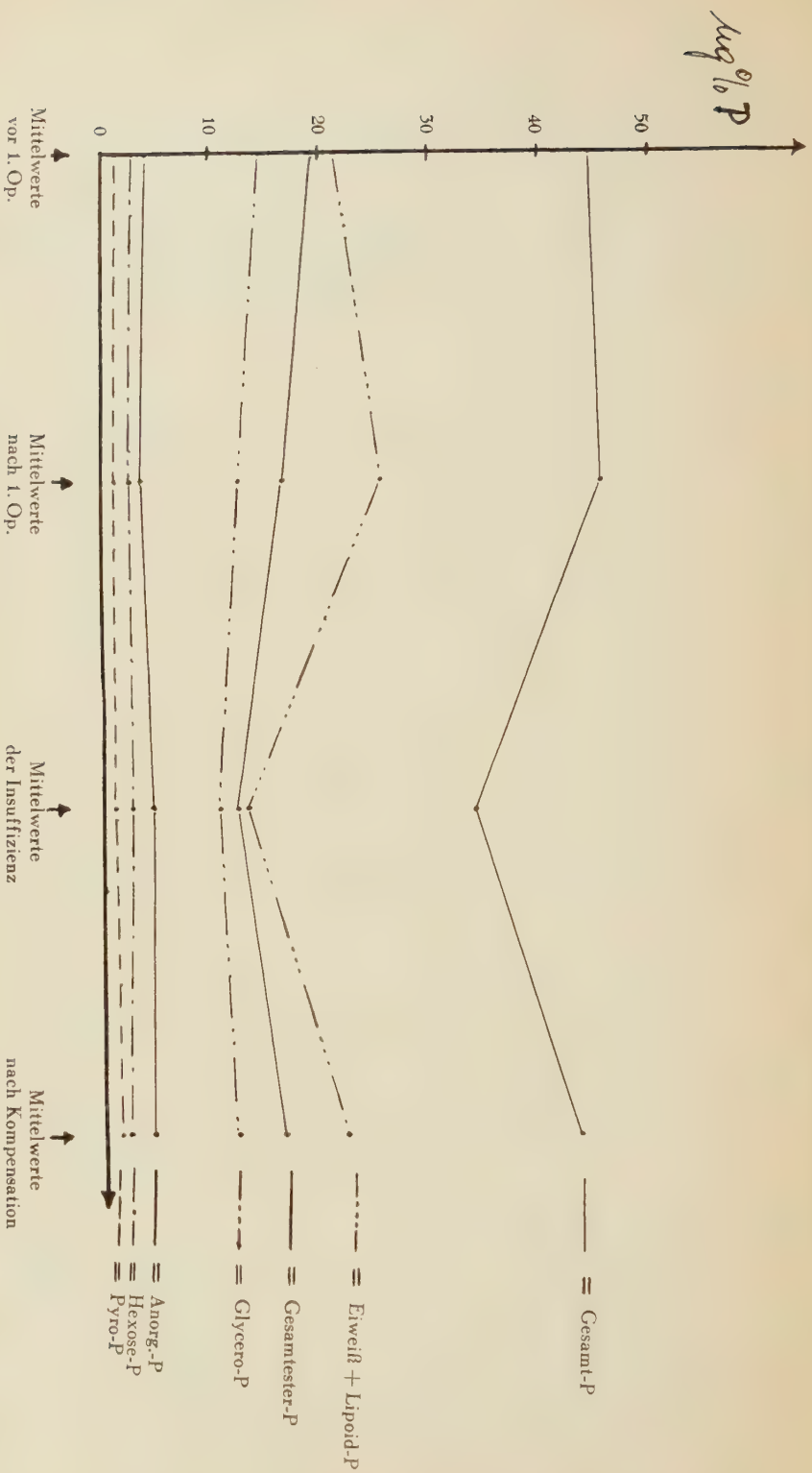
Mittel in der Insuffizienz:

«Max»	4,4	35	1,4	2,7	10,05	10,8	14,15
«Bucci»	6,1	22,6	1	2,2	5,7	7,55	8,95
«Cibo»	4,4	48,8	1	3,2	18,1	22	22,4
Mittel	4,9	34,8	1,1	2,7	11,3	13,45	15,1

Mittel nach erfolgter Kompensation:

«Max»	5,9	42,3	1,9	2,82	11,1	20,5	15,85
«Bucci»	4,5	36,5	1,3	2	11,2	17,5	14,5
«Cibo»	4,4	54,2	0,7	3,1	16,3	29,67	20,1
Mittel	4,9	44	1,3	2,6	12,8	22,55	16,8

Mittelwertskurven für 3 Hunde (Max, Bucci, Cibo) (Korrigierte P-Werte)



Zusammenfassung:

Nach der ersten Operation: Leichter Anstieg des Gesamt-P und des Eiweiß- und des Lipoid-P. Leichter Abfall des Gesamttester-P. Leichter Abfall des Glycerophosphat-P. Die übrigen P-Fractionen annähernd konstant.

In der Insuffizienz: Sehr starker Abfall des Gesamt-, des Eiweiß- und Lipoid-Phosphors. Leichte Senkung des Gesamttester-P und des Glycerophosphat-P. Geringer Anstieg des anorganischen P. Die übrigen P-Fractionen konstant.

Nach der Kompensation durch Percorten (Ciba): Gesamt-P, Eiweiß- und Lipoid-P, Gesamttester-P und Glycerophosphat-P steigen wieder auf Werte an, wie vor der Insuffizienz. Der anorganische P bleibt konstant, wie auch der Hexose-P und der Pyrophosphat-P.

Anhang: Methodische Angaben

1. Teil: Bestimmungsmethoden

Die Versuche wurden an Hunden durchgeführt.

Blut wurde durch Punktion der Vena femoralis entnommen, bei schwer insuffizienten Tieren oft aus der freigelegten Vene. Das Blut wurde in ein mit 10 cm³ 20-prozentiger Trichloressigsäure beschicktes und gewogenes Kölbchen gegeben und gewichtmäßig bestimmt. Auffüllen des Kölbchens auf 50 cm³ mit destilliertem Wasser. Das Kölbchen blieb zirka eine halbe Stunde im Kühlschrank stehen und wurde dann durch ein P-freies Filter filtriert.

Zur Bestimmung des Hämatokritwertes und des Gesamt-P wurde das Blut mit Natriumcitrat ungerinnbar gemacht.

Für die Bestimmung des Lipoid-P wurde das Blut in 50 bis 40 cm³ Alkohol-Äthergemisch gegeben und die verwendete Blutmenge durch Wägung ermittelt.

Einteilung der P-Fractionen:

Für die einzelnen P-Fractionen wurde die Einteilung nach Bloor verwendet. Bloor unterscheidet folgende P-Fractionen.

- I. **Eiweiß-P:** Phosphorhaltige Verbindungen, die gleichzeitig mit dem Eiweiß ausgefällt werden.
- II. **Säurelöslicher P:** Alle Phosphorverbindungen, welche bei der Enteiweißung in das Trichloressigsäurefiltrat übergehen. Also: Anorg. P. Pyrophosphat entstanden aus der Adenosintriphosphorsäure, Kohlehydratphosphorsäure (Hexosediphosphorsäure, Hexosemonophosphorsäure), Triosephosphorsäuren (Glycerinaldehydphosphorsäure, Dioxyacetonphosphorsäure, Phosphorbrenztraubensäure-P, Phosphorglycerinsäure-P, Phosphagen [Kreatinsäure-P]).
- III. **Ätherlöslicher P:** Lipidphosphor, Phosphatide.

Phosphor-Bestimmung nach Lohmann und Jendrassik:

Verwendete Lösungen:

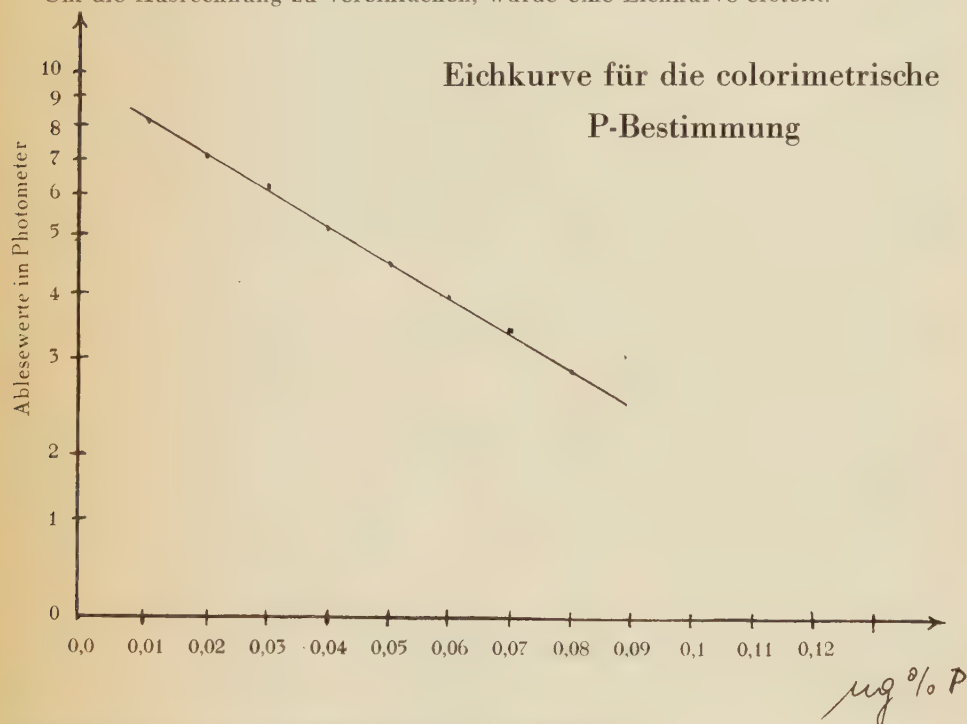
1. 10_N H₂ SO₄: 450 cm³ konz. H₂SO₄ langsam und unter Kühlen zu 1500 cm³ Wasser geben.
2. Ammoniummolybdatlösung: 25 g Ammoniummolybdat und 500 cm³ 10_N H₂SO₄ mit Wasser zu 1000 cm³ lösen.
3. Natriumsulfitlösung: 5 %.
4. Amidollösung: (Nach Müller, Z. phys. Chemie 257, 55, 1955 an Stelle des schwer zu beschaffenden Eikenogens) 0,5 g Amidol in 100 cm³ 5prozentiger Natriumsulfitlösung lösen. Die Lösung muß immer frisch bereitet werden.
5. Trichloressigsäure 20 %.
6. Vergleichsstammlösung von KH₂ PO₄ 1 : 10 für die Eichkurve.
7. n HCl.
8. Alkohol-Äthergemisch: 5 Teile 96 % Alkohol + 1 Teil Äther.

9. 2n HNO_3 .
10. 55,5prozentige NaOH .

Ausführung der colorimetrischen P-Bestimmung:

In die zu untersuchende Lösung, welche neutral oder ganz schwach sauer sein soll, gibt man in ein 20 cm^3 Meßkölbchen 1 cm^3 n HCl , 2,5 cm^3 Ammoniummolybdat und 2 cm^3 Amidol und bis zur Marke dest. Wasser zu. Nach 10 Minuten wird im Stufenphotometer (Filter 72) abgelesen und der P-Gehalt der Lösung in $\text{mg}\%$ P errechnet.

Um die Ausrechnung zu vereinfachen, wurde eine Eichkurve erstellt.



Eichungskurve für die colorimetrische P-Bestimmung:

Die Eichungskurve wurde mit verschiedenen Mengen der Stammlösung bekannten P-Gehaltes gewonnen, indem die Ableswerte des Stufenphotometers für die bekannten P-Konzentrationen in ein Ordinatensystem eingetragen wurden.

	Versuch 1	Versuch 2
1. Röhrchen: P-Gehalt 0,01 $\text{mg}\%$ Ableswerte	82,4	82,5
2. Röhrchen: P-Gehalt 0,02 $\text{mg}\%$ Ableswerte	72,4	72
3. Röhrchen: P-Gehalt 0,03 $\text{mg}\%$ Ableswerte	62	61
4. Röhrchen: P-Gehalt 0,04 $\text{mg}\%$ Ableswerte	53	53
5. Röhrchen: P-Gehalt 0,05 $\text{mg}\%$ Ableswerte	45	46,5
6. Röhrchen: P-Gehalt 0,06 $\text{mg}\%$ Ableswerte	40	39
7. Röhrchen: P-Gehalt 0,07 $\text{mg}\%$ Ableswerte	35,4	35,2
8. Röhrchen: P-Gehalt 0,08 $\text{mg}\%$ Ableswerte	29	29

Zu diesem Zwecke wurde Röhrechen 1 mit 1 cm³ der 10fach verdünnten Standardphosphatlösung beschickt, Röhrechen 2 mit 2 cm³, Röhrechen 3 mit 3 cm³ usw.

Nach Zugabe von 5 cm³ Trichloressigsäure, 2,5 Ammoniummolybdat- und 2 cm³ Amidollösung wurde colorimetriert.

Bestimmung der einzelnen Phosphorfractionen:

Gesamtsäurelöslicher P: 2 cm³ Trichloressigsäurefiltrat werden in einem kleinen Kijeldahlkölbchen mit 2 cm³ 10 H₂SO₄ und einigen Tropfen 2n HNO₃ über kleiner Flamme verascht. Sobald weiße Schwefelsäuredämpfe aufsteigen, wird die Veraschung unterbrochen. Dann läßt man der Wand entlang wieder etwas HNO₃ einfließen und erhitzt erneut bis zum Auftreten von Schwefelsäuredämpfen. Um ein Spritzen der Flüssigkeit zu vermeiden, werden Glasperlen zugesetzt. Die Veraschung wird unter Zusatz von HNO₃ so lange fortgesetzt, bis die Lösung vollkommen klar ist. Nachher erhitzt man noch so lange, bis die Salpetersäure ganz vertrieben ist. Abkühlen. Da das PH der Lösung auf die Farbentwicklung einen Einfluß hat, wird mit 1 cm³ 55,5prozentiger NaOH neutralisiert. Die Lösung darf aber nicht alkalisch werden, sonst erfolgt beim Zusatz von Ammoniummolybdat und Amidollösung ein starkes Nachdunkeln. Jetzt spült man die Lösung in ein 20 cm³ Meßkölbchen und bestimmt nach Zusatz von 2,5 cm³ Ammoniummolybdat, 1 cm³ nHCl und 2 cm³ Amidol den Phosphatgehalt.

Anorganischer P: In ein 20 cm³ Meßkölbchen 10 cm³ Trichloressigsäurefiltrat, 1 cm³ n HCl, 2,5 cm³ Ammoniummolybdat, 2 cm³ Amidol und bis zur Marke dest. Wasser geben. Nach 10 Minuten im Stufenphotometer ablesen.

Phosphorsäureester: (Nach Bomschow Z. phys. Chemie 210, 67, 1952) 5 cm³ Trichloressigsäurefiltrat werden in Reagenzgläser pipettiert, die vorher zum Zugschmelzen zubereitet wurden. Dazu 1 cm³ n HCl. Dann werden die Gläser zugschmolzen und in ein kochendes Wasserbad gestellt. Nach 7', 30', 60', 120', 180' wird ein Glas entnommen, sofort abgekühlt, eröffnet, der Inhalt in ein 20 cm³ Kölbchen ausgespült und nach den üblichen Zusätzen (Ammoniummolybdat, Amidol) colorimetriert.

Lipoid-P: Das Kölbchen mit dem Blut-Alkohol-Äthergemisch bringt man unter schnellen kreisenden Bewegungen in kochendes Wasser, bis die Flüssigkeit zu sieden beginnt, kühlt anschließend auf Zimmertemperatur ab, füllt mit Alkohol-Äthergemisch bis zur Marke auf, mischt und filtriert möglichst rasch. 10 cm³ Filtrat gibt man in ein weites Reagenzglas oder in ein kleines Kijeldahlkölbchen und bringt sie durch Eintauchen in siedendes Wasser unter ständiger Schüttelbewegung zur Trockne. Der Rückstand wird wie oben verascht und anschließend photometriert.

Gesamt-P: 0,1 cm³ Citratblut verascht man in einem kleinen Kijeldahlkölbchen wie oben, bis die Lösungen klar geworden sind. Abkühlen, Neutralisieren, Colorimetrieren, wobei auf die Temperaturkonstanz der Lösungen zu achten ist.

Berechnung der einzelnen P-Fractionen:

Direkt bestimmt werden: Gesamt-P, gesamtlöslicher-P und Hydrolysenwerte, Anorganischer P, Lipoid-P.

Durch Berechnung bestimmt werden:

Gesamt ester-P: Gesamt-P minus anorg. Phosphor.

Eiweiß + Lipoid-P: Gesamt-P minus gesamt-P.

Eiweiß-P: Gesamt-P minus gesamt. P minus Lipoid-P
 Pyrophosphat-P: 7Minutenhydrolysewert minus anorg. P
 Hexosephosphat-P: 5Stundenhydrolysewert (Hydrolyse-P + anorg. P) minus 7Minutenhydrolyse-P (Pyro-P + Anorg. P)
 Glycerophosphat-P: Gesamt. P minus 5Stundenhydrolyse-P

Bestimmung des Hämatokritwertes:

Gut durchgemischtes Citratblut wird in zwei 10 cm lange kalibrierte Röhrchen aufgezogen. Einschrauben in den Halter der Zentrifuge. Nach genau 15 Minuten langem scharfem Zentrifugieren wird die Blutkörperchensäule gemessen.

Die Bluteindickung wurde außer durch den Hämatokritwert auch noch mittels des Trockengewichtes des Blutes bestimmt. Die Technik war folgende: Im Thermostaten getrocknete Gläschen werden auf der analytischen Waage gewogen, wenig Blut eingegeben und auf der analytischen Waage das Feuchtgewicht des Blutes bestimmt. Nach 2 bis 3 Stunden Trocknen bei 90 bis 100 Grad und nachheriger Abkühlung erfolgt eine Nachwägung zur Ermittlung des Trockengewichtes in Prozent des Feuchtgewichtes. Da die Berechnung der Bluteindickung aus dem Trockengewicht analoge Werte ergab wie die Berechnung aus dem Hämatokriten, wurde für die Korrektur der durch die Eindickung in der Insuffizienz bedingten Änderungen der prozentualen P-Werte nur der Hämatokrit verwendet.

2. Teil: Beschreibung der Versuchsanordnung

A) Allgemeines:

Ernährung der Hunde:

Als Nahrung erhielten die Hunde Brot, Haferflocken, Milch, Fleisch und Knochen in gleichen Rationen, je nach der Größe des Hundes verschieden. Die tägliche Nahrungszufuhr und Wasserzufuhr wurde aber konstant gehalten, obgleich bei nebennierenlosen Tieren es oft schwierig war, die tägliche Nahrungsaufnahme festzustellen, da die Tiere nur wenig oder gar nichts mehr von der vorgesetzten Nahrung fraßen oder die Nahrung wieder erbrachen. Besonders die Milch wurde schon bald nach einsetzender Insuffizienz verweigert.

Nebennierenexstirpation und Nachbehandlung:

In zwei Sitzungen wurde zuerst die rechte und später die linke Nebenniere nach Morphingabe in Äthernarkose exstirpiert. Die Tiere erhielten einige Tage vor der Operation der zweiten Nebenniere täglich mit der Nahrung 2,5 g Kochsalz. Am Operationstage selbst erhielten die Tiere, nachdem sie vom Vortage an nüchtern waren, 2,5 g Kochsalz mit einer Spritze ins Maul. Gleich nach der Operation wurde 2 cm³ Cortin gegeben und später je nach Bedarf weitere Dosen. Die tägliche Dauerbehandlung erfolgte mit Desoxycorticosteronacetat (Percorten Ciba). Am ersten Tag nach der Operation erhielt der Hund 1,5 g Kochsalz, am zweiten 1 g, am dritten und an den weiteren Tagen je 0,5 g Kochsalz täglich. Um eine Insuffizienz auszulösen wurden die Injektionen des Desoxycorticosteronacetates abgesetzt. Aus der Insuffizienz wurden die Tiere mit großen Cortingaben gebracht ev. kombiniert mit NaCl. Die Tiere wurden öfters gewogen, um den regelmäßig in der Insuffizienz erfolgenden Gewichtssturz zu kontrollieren.

B) Spezielles bei den einzelnen Hunden:

Hund «Max»:

Vor der ersten Op.: Das Futter bestand in täglichen Gaben von Fleisch, 700 cm³ Milch, 300 cm³ Wasser, 250 g Brot (oder die entsprechende Menge Hafermus).

Nach der Operation der ersten Nebenniere: Gleiche Ernährung wie vor der Operation. Keine Hormongaben.

Operation der zweiten Nebenniere am 30. 9. Gewicht vor der Operation 15,4 kg.

Nach der Operation der zweiten Nebenniere:

Datum	Behandlung		Gewicht	Bemerkungen
	Hormon	NaCl		
31. 9.	2 cm ³ Cortin 1,5 Desoxy	1,5 cm ³	15,4	Operation der 2. NN. Sie ist stark hypertrophisch. Zustand des Tieres gut.
1. 10.	2 cm ³ Cortin 1,5 cm ³ Desoxy	1,5 cm ³		
2. 10.	1,5 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	15,8	Zustand sehr gut.

Datum	Behandlung		Gewicht	Bemerkungen
	Hormon	NaCl		
3. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Blut zur Analyse entnommen.
4. 10.		0,5 cm ³	15,8	Zustand gut.
5. 10.		0,5 cm ³		Zustand gut.
6. 10.		0,5 cm ³	15,4	Blut zur Analyse entnommen.
7. 10.		0,5 cm ³	15,3	Leicht apathisch, Blutentnahme.
8. 10.			15,1	Apathisch. Blut zur Analyse entnommen.
9. 10.			15,3	Apathisch.
10. 10.	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³	15,3	Ganz apathisch. Reagiert nicht auf Anruf.
11. 10.	1 cm ³ Desoxy	—		Wieder lebendiger.
12. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	15,7	Zustand wieder gut. Springt herum.
13. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		
14. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	16,7	Zustand sehr gut. Blutentnahme.
15. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	17,1	Zustand sehr gut.
16. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Zustand sehr gut.
17. 10.			17,7	Zustand sehr gut. Blutentnahme.
18. 10.				Zustand gut.
19. 10.			16,6	Erbricht alles.
20. 10.			16,3	Zustand leidlich. Blutentnahme.
21. 10.			16,1	Zustand leidlich.
22. 10.	2 cm ³ Cortin			Insuffizienz. Kann nicht mehr gehen. Liegt apathisch da.
	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³		
23. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	16,7	Zustand gut
24. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Zustand gut.
25. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	17	Zustand gut.
26. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	17	Zustand gut.
27. 10.	1,5 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Zustand gut.
28. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	17,6	Zustand gut.
29. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Zustand gut.
30. 10.	1 cm ³ Cortin	0,5 cm ³		Zustand sehr gut.
	0,5 cm ³ Desoxy			
31. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	18,5	Zustand sehr gut.
1. 11.		0,5 cm ³		Zustand sehr gut.
2. 11.	4 cm ³ Cortin	0,5 cm ³	18,4	Zustand sehr gut. Blutentnahme.
3. 11.		0,5 cm ³	18,1	Zustand sehr gut.

Hund «Bucci»

Ernährung: Durchschnittlich 500 cm³ Milch, 250 g Brot oder Hafermus, Wasser und Fleisch in abgewogenen Mengen.

Exstirpation der rechten Nebenniere: 11.8.42.

Exstirpation der linken Nebenniere: 15.10. Einige Tage vor der Operation NaCl-Gaben. Am Operationstag 2,5 g Kochsalz mit einer Spitze ins Maul 1 cm³ Desoxycorticosteronacetat. Nach der Operation 4 cm³ Cortin.

Datum	Behandlung		Gewicht	Bemerkungen
	Hormon	NaCl		
14. 10.	1 cm ³ Cortin	1,5 cm ³	8,3	Noch ziemlich apathisch.
	1 cm ³ Desoxy			
15. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	7,6	Zustand besser. Blutentnahme.
16. 10.	0,7 Desoxy	0,5 cm ³		Zustand besser. Akutes Hauterythem
17. 10.	0,5 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Erytheme in Abheilung Blutentnahme.
18. 10.	0,5 Desoxy	0,5 cm ³		Zustand gut.
19. 10.	0,5 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand gut.
20. 10.	0,5 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand gut.
21. 10.	0,7 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand leidlich.
	1 cm ³ Desoxy			
22. 10.	2 cm ³ Cortin	0,5 cm ³	8,4	Zustand gut.
23. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand gut. Blutentnahme.
24. 10.	1 cm ³ Desoxy	0,5 cm ³		Zustand gut.
25. 10.	0,7 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand gut.
	1,5 Cortin			
26. 10.	0,5 Desoxy	0,5 cm ³	8,5	Zustand gut. Blutentnahme.
27. 10.		0,5 cm ³		Zustand leidlich.
28. 10.		0,5 cm ³	8,6	
29. 10.		0,5 cm ³	7,9	Zustand gut.
30. 10.		0,5 cm ³	7,9	Zustand gut. Blutentnahme.
31. 10.	0,7 Cortin	0,5 cm ³	7,6	Zustand gut.
1. 11.		0,5 cm ³	7,6	Zustand gut.
2. 11.		0,5 cm ³	7,5	Apathisch. Verweigert Essen, erbricht.
5. 11.		0,5 cm ³	7,5	Insuffizient. Blutentnahme.

Hund «Prinz»:

Nahrung: Milch, Brot, Fleisch, Wasser in abgewogenen Mengen. Beim Beginn der Untersuchungen war bereits eine Nebenniere entfernt.

30. 3.	kein Hormon	14	Blut entnommen
31. 3.	kein Hormon		
1. 4.	kein Hormon		
2. 4.	kein Hormon		
3. 4.	kein Hormon		Blut entnommen.

Datum	Behandlung		Gewicht	Bemerkungen
	Hormon	NaCl		
4. 4.	kein Hormon		14	
5. 4.	kein Hormon			Blut entnommen.
6. 4.	kein Hormon	2,5 cm ³		
7. 4.	kein Hormon	2,5 cm ³		
8. 4.	2 cm ³ Cortin	2,5 cm ³	14,1	Exstirpation der linken Nebenniere nach Morphingabe i. Äthernarkose.
9. 4.	2 cm ³ Cortin	2,0 cm ³		
	1,5 Desoxy			
10. 4.	1,5 Desoxy	1,5 cm ³		Zustand gut.
11. 4.	1,5 Desoxy	1,5 cm ³		Zustand gut.
12. 4.	1,5 cm ³ Desoxy	1,5 cm ³		Zustand gut.
13. 4.	1,5 Desoxy	1,5 cm ³		Zustand gut.
14. 4.		1,5 cm ³		Zustand gut.
15. 4.		1,5 cm ³	13,8	
16. 4.		0,5 cm ³	13,5	
17. 4.		1,5 cm ³	13,5	Zustand gut.
18. 4.		1,5 cm ³	13,5	Zustand gut.
19. 4.		1,5 cm ³	13	Ziemlich apathisch. Kann kaum die Treppen hinauf. Gegen Abend plötzlich Kollaps. Exitus trotz Injektionen von Cortin und Coramin.

Hund «Cibo»:

Nahrung: Milch, Brot, Fleisch, Wasser in abgewogenen Mengen, 22. 5. bis 27. 5. Blutentnahmen bei Normalzustand des Hundes. 27. 5. Exstirpation der rechten Nebenniere in Äthernarkose 4. 4 bis 16. 4. Blutentnahmen nach einseitiger Operation. 16. 4. Exstirpation der linken NN in Äthernarkose: Vorbehandlung mit NaCl. Vor der Operation 2 cm³ Cortin. Nach der Operation 2 cm³ Cortin.

17. 4.	1,5 cm ³ Desoxy	2,0 cm ³		Noch ziemlich apathisch.
18. 4.	2 cm ³ Cortin			
	1,5 Desoxy	2,0 cm ³		Zustand gut.
19. 4.	1,5 Desoxy	1,0 cm ³		
20. 4.	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³		
21. 4.	1,5 Desoxy	1,0 cm ³		Zustand gut.
22. 4.	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³		
23. 4.	5 cm ³ Cortin			
	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³		
24. 4.	1 cm ³ Desoxy	1,0 cm ³		Blutentnahme.
25. 4.		1,0 cm ³		
26. 4.		1,0 cm ³		
27. 4.		1,0 cm ³		

Datum	Behandlung		Bemerkungen
	Hormon	NaCl	
28. 4.		1.0 cm ³	Ödeme an beiden Hinterpfoten.
29. 4.	2 cm ³ wasserl. Percorten.		Zustand schlecht. An Stelle des öligen Percortens wird versuchsweise wasserl. gegeben.
50. 4.	2 cm ³ Cortin.		Der Hund zeigt starke Ödeme an beiden Beinen und am Hals. Blutentnahme.
	1 cm ³ Desoxy-Glykosid		Verweigert jedes Futter. Zustand ganz schlecht. Gang schwankend. Hormone scheinen ohne Wirkung. Zeichen von Vitaminmangel, Ulcera in den Haaren. Haarausfall. Es wird deswegen Becocym, Lactoflavin und Nicotinsäure gespritzt. Blutentnahme.
1. 5.	Zustand immer noch ganz schlecht. Verweigert alles Futter. Starke Ödeme, Beine geschwollen und schmerzhaft. Wegen Futterverweigerung wird etwas Milch mit Cystein mit der Magensonde eingegeben. Erbricht wieder. Redoxon forte. 1,5 cm ³ Cortin. Blutentnahme.		
2. 5.	Zustand bedeutend besser. Frißt wieder. Ödeme konstant. 1 cm ³ Desoxycorticosteronacetat.		
5. 5.	Zustand besser. Am Morgen typischer Fettstuhl. Nicotinsäureamid im. Desoxy 1 cm ³ .		
4. 5.	2 cm ³ Desoxy. 1 g NaCl. Starker Haarausfall. Ulcera besser. Ödeme im Schwinden.		
5. 5.	2 cm ³ Desoxy. Ödeme gehen zurück. Fettstuhl.		
6. 5.	2,5 cm ³ Desoxy. NaCl. 2 cm ³ Becocym. Ödem fast ganz verschwunden.		
7. 5.	1,5 cm ³ Desoxy.		
8. 5.	1,5 cm ³ Desoxy. Der Hund zeigt guten Appetit.		
9. 5.	1,5 Desoxy. Keine Ödeme mehr.		
10. 5.	bis zum 15. 5. Hormone ausgelassen. Blutentnahme am 14. 5.		

Zusammenfassung

Es wird über Veränderungen einzelner Phosphorfractionen im Blute von Hunden nach operativ erzielter Nebenniereninsuffizienz und nach wiedererlangter Kompensation berichtet. Die Kompensation erfolgte teils mit Nebennierenrindenextrakten (Cortin, Organon), teils mit Desoxycorticosteronacetat (Percorten, Ciba). Veränderungen der prozentualen Blut-P-Werte infolge der Bluteindickung in der Nebenniereninsuffizienz wurden dadurch eliminiert, daß die gefundenen mg%-P-Werte auf den Normalhämatokritwert des Tieres umgerechnet wurden.

Einer der 4 Hunde ist in der Nebenniereninsuffizienz gestorben, bevor eine Blutuntersuchung gemacht werden konnte.

Bei den drei übrigen Hunden fand sich in der Nebenniereninsuffizienz regelmäßig eine Herabsetzung der Konzentration des Eiweiß- und Lipoidphosphors des Blutes, während die säurelöslichen P-Fractionen unterschiedliche Veränderungen zeigten:

Bei zweien dieser Hunde fand sich in der Insuffizienz außerdem eine mäßige Abnahme der säurelöslichen P-Fractionen des Blutes. Daher tritt die relativ starke Abnahme des Eiweiß-Lipoid-Phosphors bei diesen Hunden in einer entsprechend starken Verminderung des Gesamt-P-Gehaltes des Blutes in Erscheinung.

Bei einem dieser Hunde fand sich in der Insuffizienz ein Anstieg der säurelöslichen P-Fraktion des Blutes, des Ester-P und des Glycerophosphat-P-Gehaltes, so daß die Herabsetzung des Eiweiß-Lipoid-Phosphors gleichsam kompensiert war und der Gesamt-P-Gehalt des Blutes in der Insuffizienz keine Veränderung gegen die Norm aufwies.

Der anorganische P-, der Pyrophosphat-P- und der Hexosephosphat-P-Gehalt des Blutes fand sich in der Insuffizienz bei diesen drei Hunden nur unbedeutend verändert.

Es scheint, als wäre die Herabsetzung des Eiweiß- und Lipoid-P-Gehaltes des Blutes eine regelmäßige Erscheinung in der Nebennierenrindeninsuffizienz bei

Hunden, die bei fast unveränderten übrigen P-Fractionen bestehen kann und dann als Senkung des Gesamt-P-Gehaltes in Erscheinung tritt, die aber auch von einem Anstieg des Ester-P-Gehaltes begleitet sein kann, wobei der Gesamt-P-Gehalt des Blutes dann auch in der Insuffizienz unverändert bleibt.

Die genannten Veränderungen bestimmter P-Fractionen des Blutes verschwinden nach Überwindung der Insuffizienz unter der Behandlung mit Desoxycorticosteronacetat (Percorten, Ciba) oder mit einem wirksamen Rindenextrakt (Cortin, Organon) und sind somit als Ausfallerscheinungen des Nebennierenrindenhormons zu werten.

Ob die Herabsetzung des Eiweiß- und Lipoid-P-Gehaltes des Blutes neben-nierenloser Hunde in der Insuffizienz die Folge verminderter Nahrungsaufnahme oder Resorption oder vermehrter Ausscheidung des Phosphors gerade dieser Fractionen ist oder die Folge einer intermediären P-Stoffwechselstörung darstellt, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

3. Teil: Literatur

1. Banting F. G. und Gairns S.: Amer. J. Physiol. **77**, 100, 1926.
2. Baumann E. J. und Kurland J.: J. Biol. Chem. **71**, 281, 1927.
3. Bomskow Chr.: Hoppe-Seyler Z. für physiol. Chem. **210**, Bd. 67, 1932.
4. Britton R. H.: Amer. J. Physiol. **99**, 9, 1932.
5. Britton S. W. und Silvette H.: Amer. J. Physiol. **100**, 701, 1932.
6. Corey E. L.: Amer. J. Physiol. **102**, 699, 1932.
7. Gradinescu A. V.: Pflügers Archiv, **152**, 187, 1913.
8. Harrop S. A., Soffer L. I., Elsworth R., Trescher J. H.: J. exp. Med. **58**, 17, 1935.
9. Heckmann E.: Inaug. Diss. Göttingen 1937.
10. Helve O. E.: Biochem. Z. **506**, 506, 569, 595, 1940.
11. Lang K.: Pflügers Archiv, **229**, 77, 1931.
12. Lohmann K. und Jendrassik L.: Biochem. Z. **178**, 419, 1926.
13. Lohmann K.: Biochem. Z.: **194**, 506, 1928.
14. Lucas G. H. W.: Amer. J. Physiol. **77**, 114, 1926.
15. Lucke H. und Heckmann E.: Archiv für exp. Pathologie **189**, 87, 1938.
16. Magary-Kossa E.: Pflügers Archiv **245**, 547, 1942.
17. Maranon G. und Collazo L. A.: Klinische Wochenschrift **14**, 1108, 1935.
18. Marenzi A. D.: Endocrinology **23**, 350, 1938.
19. Marshall E. K. und Davis D. M.: J. of Pharm. **8**, 525, 1916.
20. Ohguri M.: Tohoku J. exp. Med. **17**, 390, 1931.
21. Pico Estrada O.: C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1506, 1926.
22. Rogoff J. M., Stewart G. N.: Amer. J. Physiol. **78**, 713, 1926.
23. Strand R., Anderson W., Allcroft W. M.: Biochem. J. **28**, 642, 1934.
24. Swingle W. W., Pfiffner J. J., Vars H. W., Bott P. A., Parkins W. M., Science: **77**, 58, 1935.
25. Thaddea S.: Die Nebennierenrinde, Thieme, Leipzig, 1936.
Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis, Enke, 1941.
Die therapeutische Verwendung des Nebennierenhormons, Enke, Stuttgart, 1941.
26. Verzàr F.: Schweiz. Med. Wochenschrift, **74**, 450, 1944.
27. Verzàr F.: Die Funktion der Nebennierenrinde, 1939.
28. Viale G. und Bruno A.: C. r. Soc. Biol. Paris, **97**, 261, 1927. Riv. d. Biol. **10**, 99, 1928.
29. Will P.: Archiv f. exp. Pathologie, **160**, 317, 1935.
30. Wymann L. C. und Walker B. S.: Amer. J. Physiol. **89**, 549, 1929.

